

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

THESE

N°

44

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Raoul, Aaron NATAF

Externe en Premier des Hôpitaux de Paris

Né le 1^{er} Décembre 1912, à Tunis (Tunisie).

11 MARS 1942

LE

TRAITEMENT DE L'HÉMOGÉNIE

par la Radiothérapie splénique

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, Rue Deparcieux, 29

1942

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Raoul, Aaron NATAF

Externe en Premier des Hôpitaux de Paris

Né le 1^{er} Décembre 1912, à Tunis (Tunisie).

LE

TRAITEMENT DE L'HÉMOGÉNIE
par la Radiothérapie splénique

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, Rue Deparcieux, 29

1942



LE DOYEN... BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
	LEREBOULLET.
	NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	CUNEO.
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET.
Clinique chirurgicale	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre Duval.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte ..	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
	HAZARD.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	GIROUD	Histologie.
BARIETY	Pathologie médicale.	HAGUENAU	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne).	Pathologie médicale.	HALPHEN	Oto - rhino - laryngologie.
BESANÇON (Justin).	Hydrologie.	JOANNON	Hygiène.
BONNET	Bactériologie.	LACOMME	Obstétrique.
BOULANGER	Chimie.	LANTUEJOUL ..	Obstétrique.
BOULIN	Pathologie médicale.	LAVIER	Parasitologie.
BROUET	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
CACHERA	Pathologie médicale.	LENEGRE	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.	Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
COSTE	Pathologie médicale.	MARCHAL	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger).	Urologie.	MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
DELARUE	Anatomie pathologique.	MOLLARET	Pathologie médicale.
DELAY	Pathologie médicale.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
DEGREZ (H.)	Physique.	PATEL	Pathologie chirurgicale.
DESOILLE	Médecine légale.	PETIT - DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
DIGONNET	Obstétrique.	RENARD	Ophtalmologie.
DOGNON	Physique.	RICHET	Physiologie.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.	SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
FUNCK - BRENTANO.	Pathologie chirurgicale.	SICARD	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.	SOULIE	Pathologie médicale.
GARCIN	Pathologie médicale.	SUREAU	Obstétrique.
Mlle GAUTHIER-VILLARS.	Anatomie pathologique.	TURPIN	Pathologie médicale.
DE GENNES	Pathologie médicale.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	HUGUENIN	Anatomie pathologique.
BUSQUET	Pharmacologie.	LE LORIER	Obstétrique.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
GUENIOT	Obstétrique.	PIEDELIEVRE ..	Médecine légale.
HEITZ-BOYER ..	Pathologie chirurgicale.	VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	Clinique médicale	BASSET	Clinique chirurgicale
BRULE		BROCQ	
CATHALA		CADENAT	
CHABROL		FEY	
CHEVALLIER ...		GATELLIER	
DONZELOT		de GAUDART ..	
DUVOIR		d'ALLAINES ..	
GASTINEL		LEVEUF	
LAROCHE (G.) ..		MOULONGUET ..	
LIAN		MOURE	
MOREAU		QUENU	
SEZARY			
MM.			
EGALLE	Clinique obstétricale		
METZGER			
PORTES			
VIGNES			

V. — CHARGES DE COURS

CHAILLEY-BERT, agrégé		Education physique.
LEDoux-LEBARD		Radiologie clinique.
RUPPE		Stomatologie.
WEIL-HALLE		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

En témoignage de ma grande affection et de ma profonde reconnaissance pour tous les sacrifices qu'ils ont faits pour moi.

AUX MIENS ET A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER

Professeur de Clinique Médicale à la Faculté

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de notre
thèse.*

A MON MAITRE
MONSIEUR LE DOCTEUR COTTENOT

Electro-Radiologiste de l'Hôpital Saint-Louis

*Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse et dont nous n'oublierons jamais
les marques d'affectueuse attention
qu'il nous a données pendant l'année
que nous avons passée dans son ser-
vice de l'Hôpital Saint-Antoine.*

*Faible témoignage de notre vive re-
connaissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR MAX LEVY

Ancien Interne des Hôpitaux
Ancien Chef de Laboratoire à la Faculté

*Qui nous a confié ses documents
personnels et nous a aidé de ses con-
seils.*

*Hommage de notre profonde grati-
tude.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage

MONSIEUR LE PROFESSEUR BEZANÇON

MONSIEUR LE PROFESSEUR CUNEO.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BAUDOUIN.

MONSIEUR LE PROFESSEUR CADENAT.

Externat

MONSIEUR LE DOCTEUR CHEVRIER

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LIAN

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CHEVALLIER

MONSIEUR LE DOCTEUR P.-Emile WEIL.

MONSIEUR LE DOCTEUR BENDA

Externat en premier

MONSIEUR LE DOCTEUR JACOB.

MONSIEUR LE DOCTEUR LAFOSSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEVY-SOLAL

MONSIEUR LE DOCTEUR COTTENOT

MONSIEUR LE DOCTEUR GERARD

LE TRAITEMENT DE L'HÉMOGÉNIE PAR LA RADIOTHÉRAPIE SPLÉNIQUE

INTRODUCTION

Par la diversité de ses manifestations cliniques, l'hémogénie ou thrombocytopénie essentielle intéresse les médecins, chirurgiens et spécialistes: qu'il s'agisse de gastro-entérologie, de neurologie, d'ophtalmologie, d'oto-rhinologie, de gynécologie, de pédiatrie, tous peuvent être amenés à traiter des hémogéniques et cela parfois à l'occasion de syndromes de la plus haute gravité.

Classiquement, l'hémogénie essentielle est caractérisée par:

- 1° L'atteinte surtout des sujets du sexe féminin. Les premiers signes de l'affection sont souvent précoces; ils peuvent apparaître dès la première enfance, très fréquemment à la puberté et dans la plupart des cas avant 20 ans;
- 2° Des hémorragies cutanées, muqueuses ou viscérales;
- 3° La diminution des plaquettes sanguines;
- 4° L'allongement du temps de saignement;

5° Le ralentissement de la rétraction du caillot;

6° La fragilité vasculaire (signe du lacet, signe de Rumpel-Leed);

7° L'étiologie inconnue.

Mais, quelle que soit la diversité des manifestations cliniques et des constatations du laboratoire, le caractère évolutif de l'affection demeure au premier plan; il doit toujours être présent à l'esprit, car il permettra de discuter avec plus de correction la valeur d'un traitement.

Il existe des formes aiguës et des formes chroniques, ces dernières durant des années. Sur le fond de chronicité, surviennent des poussées évolutives plus ou moins intenses, fait important à retenir pour juger d'un effet thérapeutique; ces poussées même très accentuées peuvent être suivies de phases de rémission, quelquefois complètes, durant des années, et certains auteurs en ont rapporté des exemples typiques. ABRAMSEN et MEULENGRACHT, 1930 (cités par HOLTEN) ont observé une accalmie de 6 ans, HOLTEN une accalmie de 4 ans 1/2 pour des cas de purpuras thrombocytopéniques sévères. WINTROBE, HANRAHAN et THOMAS rapportent deux cas où les deux premières poussées hémorragiques furent séparées de 14 et 26 ans et un troisième où une hémorragie intra-crânienne mortelle survient 8 ans 1/2 après les premiers épisodes de saignement et après être demeuré 6 ans sans la moindre manifestation clinique.

Les traitements applicables à l'hémogénie sont fort nombreux, c'est dire *a priori* qu'aucun d'entre eux n'est spécifique. Mais nous pensons que la radiothérapie splénique constitue un procédé inoffensif, beaucoup plus actif que bien des travaux publiés ne le font croire et qui doit, bien manié, donner de bons résultats; de plus, appliqué précocement, il doit pouvoir éviter un certain nombre de splénectomies, cette intervention comportant encore une forte mortalité.

Dans ce travail, nous rapportons dix cas d'hémogénie traités par la radiothérapie splénique. Après un rappel historique, nous donnerons la technique de ce traitement et nous montrerons ses effets sur les manifestations cliniques et biologiques de l'affection. Nous discuterons ensuite sa valeur en comparant les résultats obtenus à ceux des autres traitements, en particulier à ceux de la splénectomie. Nous donnerons enfin les indications de la radiothérapie splénique dans les différentes formes cliniques de la thrombocytopénie essentielle.

La plupart des observations ont été mises à notre disposition par M. Max LÉVY qui nous a aidé de ses précieux conseils.

HISTORIQUE

L'emploi systématique de la radiothérapie splénique dans le traitement de la thrombocytopénie essentielle remonte déjà à une vingtaine d'années. Les premiers travaux intéressant l'homme paraissent être ceux de STEPHAN (1920). VAUGHAM a réuni 45 cas traités par radiothérapie avec 25 guérisons.

RUDISILL a suivi certains patients pendant 4 ans et pense que la radiothérapie constitue une thérapeutique de valeur et peut-être un traitement spécifique.

METTIER, STONE et PURVIANCE apportent également de bons résultats obtenus par irradiation massive de la rate.

CAFFIER obtient de bons résultats par l'irradiation de la rate dans certaines hémorragies utérines juvéniles (12 cas) et sur 10 cas de fibrome, l'auteur obtient également des résultats intéressants. HOLTEN rapporte 3 cas en faveur des rayons X.

A. RAVINA, en France, dès 1922, rapporte trois cas de purpura et cinq observations de sujets atteints d'épistaxis et de gingivorragies graves traités avec succès par radiothérapie splénique.

Mais à côté de ces faits favorables, il faut reconnaître que l'immense majorité des médecins n'emploient pas la radiothérapie splénique et qu'un grand nombre ne la mentionnent même pas. C'est ainsi que JONES, TOCANTINS et SMITH déniaient toute action aux rayons X.

P.-Emile WEIL et P. ISCH-WALL (1935), CHEVALIER (1936), A. TZANCK et A. DREYFUSS (1937) ne mentionnent pas la radiothérapie splénique. Les premiers nommés ne préconisent les rayons X que dans les hémorragies utérines résistant aux traitements médicaux et cela en application sur les ovaires; cette castration des sujets jeunes qui, évidemment, ne met pas en jeu la vie de la patiente nous paraît devoir être remplacée à tout prix par une intervention moins mutilante d'autant plus que la castration n'est pas du tout assurée de donner un bon résultat. P.-E. WEIL dans un travail antérieur signale qu'il n'aurait pas eu de bons résultats de la radiothérapie splénique.

WINTROBE et ses collaborateurs n'ont pas eu de résultats satisfaisants pas plus d'ailleurs que VAUGHAM (l'essai n'est fait que pour un seul cas). N. ROSENTHAL rapporte également une série d'échecs de DAVIDSON (3 cas) et de BASSEN (4 cas).

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Mme X..., 49 ans. Saigne très facilement et très souvent spontanément des gencives depuis l'âge de 15 ans. A 26 ans, les règles deviennent très abondantes et se prolongent pendant 8 jours, il en est ainsi jusqu'à 31 ans, époque à laquelle elles redeviennent normales.

Une première grossesse à l'âge de 21 ans (1908) s'est accompagnée de légères pertes hémorragiques pendant tout le cours de la gravidité, le saignement fut beaucoup plus abondant pendant les derniers mois.

Mais dès l'âge de 29 ans (1916) surviennent des taches purpuriques et surtout de très fortes ecchymoses. Le saignement gingival fut beaucoup plus abondant pendant les derniers mois.

Une deuxième grossesse (1923) s'est accompagnée d'écoulements sanglants quotidiens, absolument identiques aux règles de la patiente. Par contre l'accouchement ne s'est pas accompagné d'accidents hémorragiques.

En 1928, le temps de saignement est de 11 minutes. Elle présente à cette époque une rectorragie considérable provoquée par une poussée hémorroïdaire.

Depuis cette date jusqu'au mois d'août 1934, l'état de santé de la patiente est à peu près satisfaisant bien que des signes d'hé-

mogénie marqués subsistent (saignement quotidien des gencives lors du brossage des dents, ecchymoses faciles et existant de façon presque permanente).

Des cures de foie cru, malheureusement pratiquées irrégulièrement, apportent par moments une amélioration très sensible.

En août 1934, Mme X... ressent une fatigue extrême et permanente, elle est incapable de tout effort. Des hémorragies utérines surviennent, elles durent 8 jours et après une semaine de répit réapparaissent tout aussi abondantes. Le corps est couvert d'ecchymoses de plus en plus abondantes, de plus en plus étendues et confluentes; les gencives saignent et cette femme qui jusqu'alors avait été réglée normalement a eu en septembre, octobre et novembre des règles extrêmement abondantes, durant 15 jours en décembre. Devant cette aggravation, on décide de pratiquer une radiothérapie ovarienne pour provoquer la ménopause. Malgré la dose de 2.500 r, les hémorragies persistent.

Le 2 janvier 1935, la malade est transportée en clinique, dans un état alarmant. Le pouls est à 130-140. On pratique d'emblée le premier jour 3 transfusions, puis 2 transfusions le quatrième jour, une le sixième et le quatorzième jour, soit 7 transfusions de 300 centimètres cubes, au total 2.100 cm³. A ce moment, il n'y a que 1.500.000 globules rouges et 60 % d'hémoglobine.

En plus des transfusions on administre chaque jour 4 cm³ d'extrait de foie sous-cutané, des acides aminés (tryptophane-histidine), du protoxalate de fer (0 gr. 80 par jour), un jour sur deux 20 cm³ de sang sous la peau.

A ce moment, la situation est à peine modifiée, le pouls est à 120, la T. A. 10 à 11, les gencives saignent d'une façon diffuse et permanente, le vagin est constamment rempli d'énormes caillots

sanguins, l'état est des plus graves, bien que le temps de saignement ne soit à ce moment que de 4 minutes $1/2$.

La situation semble désespérée. On décide alors de faire une application intra-utérine de radium. Le résultat de ce traitement est remarquable à partir de la troisième semaine qui suit son application, le saignement utérin qui était quotidien et abondant cesse définitivement. Les transfusions sont continuées, le 6 février la patiente reçoit la onzième, soit un total de 3.300 cm³ de sang.

Le taux des globules rouges remonte lentement. Le 15 février: 3.000.000 de G. R. et 90 % d'hémoglobine, mais le temps de saignement est de 17 minutes $1/2$. Mais si les hémorragies utérines ont cessé, le saignement gingival continue abondant et incessant.

Un hématologiste, consulté à ce moment, conseille la splénectomie. M. ROBINEAU conseille l'abstention. On continue sans succès l'acide ascorbique intra-veineux (100 à 200 mg) quotidien, commencé le 23 janvier. Le 23 mars, le temps de saignement dépasse 45 minutes, il faut un pansement compressif pour arrêter l'écoulement sanguin de cette plaie minuscule.

C'est alors qu'on pratique l'irradiation splénique. Du 3 au 15 mars on administre 1.500 r sur la rate et 1.500 r quatre semaines plus tard au milieu du mois de mai. Les hémorragies gingivales cessent totalement pour ne plus réapparaître, même avec le brossage soigneux des gencives. Une troisième série de 1.500 r est administrée en décembre 1935, soit une dose totale de 4.500 r.

Depuis lors, l'état de la patiente s'est constamment amélioré. La guérison se maintient après 6 ans.

OBSERVATION II

Mme Y... est atteinte de goître colloïde dont le volume l'oblige à envisager une intervention chirurgicale. Elle a deux sœurs hémogéniques; la première est celle de l'Obs. I. La deuxième a présenté des accidents hémorragiques de la plus haute gravité à l'occasion d'une thyroïdectomie subtotale pour goître colloïde. La détermination des temps de saignement et de coagulation n'avait pas été pratiquée avant l'intervention. Dans la nuit qui suivit l'acte opératoire, la patiente présenta un violent accès de suffocation dû à une énorme hémorragie en nappe, nécessitant une réintervention d'urgence.

De plus, un frère a présenté également des accidents hémorragiques importants, le premier à l'occasion d'une petite intervention chirurgicale sur les voies aériennes supérieures, le deuxième à l'occasion d'un ulcère duodénal à forme hémorragique pour lequel une dernière poussée hémorragique n'a pas nécessité moins de 3.300 cm³ de sang.

Les accidents survenus à son frère et à ses deux sœurs provoquent chez Mme Y... une crainte justifiée de la chirurgie. Elle présente des signes cliniques d'hémogénie: règles accompagnées de fortes hémorragies, ecchymoses fréquentes, saignement facile des gencives. Le temps de saignement est de 9 minutes.

La malade reçoit 1.500 r sur la rate. Le temps de saignement redevient normal et l'intervention peut être accomplie sans la moindre complication immédiate ou tardive.

OBSERVATION III

Mme J. B..., 25 ans. Avant l'âge de 12 ans, l'état de santé était excellent et la résistance à la fatigue était considérable. Les règles apparaissent alors, ainsi que les premiers signes de l'hémogénie qui se traduisent par des épistaxis extrêmement fréquents jusqu'à 17 ans; ils durent parfois 30 minutes et se reproduisent un jour sur deux.

Ultérieurement et jusqu'à 23 ans, les épistaxis sont moins fréquents, mais surviennent par poussées surtout l'été, pendant 2 à 3 mois; ils sont moins abondants qu'autrefois mais tout aussi fréquents: un jour sur deux.

A 23 ans, Mme J. B... présente une fatigabilité extrême. Les règles sont régulières, durant 7 jours, mais sont très abondantes. Elle ne présente pas d'ecchymose.

Dès l'âge de 21 ans, en 1934, on note un signe du lacet, un temps de coagulation de 12 à 14 minutes (procédé du tube à hémolyse), une rétraction du caillot très faible, un temps de saignement de 5 minutes.

En octobre 1936, le temps de saignement est encore de 4 minutes 1/2, le taux de l'hémoglobine est de 85 % et celui des globules rouges 3.100.000.

On décide de traiter cette hémogénie avec anémie par la radiothérapie splénique. On administre au total 870 r en 4 séances (dont 3 de 250 r). Dès la première séance, le temps de saignement tombe à 3 minutes et vingt jours plus tard le taux des globules rouges atteint 4.600.000 où il se maintient encore actuellement avec un taux d'hémoglobine de 90 à 95 %. Depuis lors les épistaxis ont à peu près totalement disparu; les règles sont très sen-

siblement normales, le temps de saignement oscille entre 2 minutes et 1 minute 1/2. Ces résultats se maintiennent actuellement depuis 4 ans. La patiente est accouchée récemment sans saignement anormal.

Notons qu'après la première séance de rayons X, Mme J. B... présente des ecchymoses, ce qu'elle n'avait jamais eu auparavant, comme si le premier effet du traitement avait été d'aggraver la maladie; ce fait de réactivation passagère n'est pas rare.

OBSERVATION IV

Mlle Th. M..., 40 ans. Depuis la puberté, manifestations hémogéniques diverses évoluant par poussées.

A partir de 1925 surviennent de fortes poussées purpuriques. Il y a des « bleus » en permanence, prenant fréquemment une ampleur considérable.

En novembre 1925, le temps de saignement est de 17 minutes.

Les poussées de purpura sont habituellement assez bien jugulées par des cures de foie cru à fortes doses et des injections de sang sous-cutanées, mais elles réapparaissent dès que le traitement est suspendu.

La malade présente presque chaque année de fortes poussées de purpura (1932-1933-1934, etc.).

En 1936, du foie cru administré à dose massive ramène le temps de saignement à 1 minute, mais simultanément il se produit une très forte métrorragie.

Devant la persistance des troubles, on décide de faire de la radiothérapie splénique, qui est appliquée en décembre 1937 (6 séances de 250 r, soit 1.500 r au total). Après le traitement

le temps de saignement est de 2 minutes $1/2$, le temps de coagulation de 4 minutes, les globules rouges à 4.480.000.

OBSERVATION V

Mlle Bert..., 26 ans. Depuis l'âge de 21 ans, ménorragies abondantes, évoluant par poussées: saignement pendant six mois, puis accalmie d'une durée équivalente. Les gencives saignent très facilement. Ecchymoses fréquentes.

En novembre 1937: temps de saignement 6 minutes $1/2$, temps de coagulation 26 minutes.

En décembre 1937 et janvier 1938, la malade reçoit 1.500 r sur la rate en 6 séances. Ce traitement s'achève le 15 janvier.

Le 2 février 1938 : temps de saignement 15 minutes, temps de coagulation 14 minutes. Les règles sont un peu moins abondantes, il n'y a plus de caillots. Les ecchymoses sont moins importantes. Le signe du lacet est négatif.

En février et mars 1938 : deuxième série de rayons X sur la rate: 750 r en 3 séances.

Le 20 février 1938, les règles de cette époque sont encore hémorragiques pendant 8 jours, le saignement est très important et pendant les 8 jours suivants il y a des pertes sanguines notables.

En mars, les règles sont normales, les ecchymoses moins marquées.

Le 12 avril : temps de saignement 3 minutes $1/2$, temps de coagulation 7 minutes.

En mai 1938 : 3 nouvelles séances de rayons X, au total 750 r.

En juin: temps de saignement 4 minutes $1/2$, plaquettes 250.000, globules rouges 3.600.000.

En novembre, accentuation légère de l'anémie, temps de saignement de 5 minutes, plaquettes 250.000. Il n'y a plus de saignement des gencives, les règles sont beaucoup moins abondantes.

En décembre 1938: trois nouvelles séances de rayons X : 750 r au total.

En février 1939, après avoir reçu une dose totale de 3.750 r, les règles sont devenues très peu abondantes et la patiente se plaint de l'insuffisance de ses règles. Les gencives ne saignent plus, il n'y a plus d'ecchymose et pour la première fois les temps de saignement et de coagulation sont normaux, ainsi que le nombre des globules rouges et la rétraction du caillot. Notons toutefois deux points: malgré l'excellent résultat clinique et le retour des signes du laboratoire à la normale, le taux des plaquettes n'est que de 74.000 et le signe du lacet (mise en place de l'appareil à tension à la tension artérielle minima pendant 10 minutes) est très légèrement positif.

En août 1939, huit mois après la fin du traitement, les règles sont normales. Le signe du lacet est négatif et le taux des plaquettes est remonté à 220.000.

OBSERVATION VI

Mme M..., 58 ans. Elle a toujours présenté des « bleus ». On note dans le passé pathologique:

- une sciatique guérie par radiothérapie pénétrante;
- une néphrite chronique avec hypertension (poussée maxima à 22) actuellement en bonne voie, constante uréo-sécretoire normale, T. A. 15 1/2-9;
- une pyonéphrose droite aiguë, guérie spontanément.

Depuis 1935, saignement gingival qui, à partir du début de

1938, devient constant, quotidien, aussi bien diurne que nocturne.

La recherche des signes d'hémogénie ne révèle aucune anomalie en dehors d'un taux de plaquettes bas; temps de saignement, temps de coagulation, rétraction du caillot sont normaux; le signe du lacet est négatif.

De juillet à novembre 1938, la malade reçoit sur la rate une dose totale de 2.000 r.

Ce traitement donne un excellent résultat : les saignements disparaissent complètement en même temps que l'on observe le relèvement régulier et progressif du taux des plaquettes qui, de 62.000 au départ, atteint 230.000 après 500 r. Après une interruption de trois mois dans le traitement, le taux n'est plus que de 140.000; la reprise de la radiothérapie en provoque le relèvement: 158.000, 278.000, 312.000 et enfin 371.000, chiffre supérieur à la normale. Deux mois plus tard ce taux est de 220.000.

Il est intéressant de noter que chez cette patiente les séances de rayons X provoquaient pendant 24 à 48 heures une exacerbation des saignements gingivaux.

OBSERVATION VII

Mlle P. Ca., 40 ans. Ménorragies abondantes depuis la puberté, dix à douze jours par mois. Le temps de saignement est de 8 minutes, le temps de coagulation de 18 minutes. Diminution de la rétractilité du caillot, globules rouges 3.600.000, hémoglobine 80 %, plaquettes 120.000.

Divers gynécologues consultés proposent d'intervenir chirurgicalement.

Le traitement radiothérapique est institué : on fait une dose

totale de 3.100 r en février, mars et avril 1939. Les règles redevennent normales après la première séance de 250 r.

En mai et juin 1939, les règles sont normales, le temps de saignement de 1 minute $1/2$, le temps de coagulation de 6 minutes, les globules rouges à 3.980.000 et les plaquettes à 175.000.

OBSERVATION VIII

Mlle R. Gr..., 7 ans. Depuis l'âge de 5 ans, présente des épistaxis fréquents et abondants. Le temps de saignement est de 5 minutes, le temps de coagulation de 18 minutes.

Le traitement radiothérapique (4 séances de 150 r en mars 1939) fait complètement disparaître les hémorragies. Le temps de saignement en octobre 1939 est de 3 minutes $1/2$, le temps de coagulation de 12 minutes.

OBSERVATION IX

Mme S. Pl..., 42 ans. Depuis longtemps elle saigne facilement des gencives. Les ecchymoses sont fréquentes, les règles, abondantes, durent 8 à 10 jours.

En mars 1941, le temps de saignement dépasse 15 minutes, le temps de coagulation est de 12 minutes, la rétraction du caillot est très diminuée.

Le traitement radiothérapique est appliqué : 4 séances de 250 r en avril et mai. Il ramène le temps de saignement à 1 minute $1/2$. Les gingivorragies cessent, les règles deviennent normales.

Six mois après le traitement, en novembre 1941, la patiente ne présente aucune manifestation clinique d'hémogénie. Le temps de saignement est de 2 minutes.

OBSERVATION X

Mme J. Ni..., 28 ans. Elle est suivie depuis l'âge de 15 ans pour des hémorroïdes s'accompagnant d'hémorragies abondantes. Celles-ci persistent malgré les injections sclérosantes. De plus les règles sont abondantes et durent 8 jours.

En juillet 1940, la malade fait une hémorragie hémorroïdaire très abondante. Le temps de saignement est de 5 minutes $1/2$, le temps de coagulation de 9 minutes, les globules rouges à 3.740.000 et les plaquettes à 285.000.

D'août à novembre 1940, on fait sur la rate huit applications de 200 r, soit une dose totale de 1.600 r. Ce traitement ramène le temps de saignement à 2 minutes $1/2$; le temps de coagulation est de 8 minutes. En même temps on constate le relèvement régulier et progressif du taux des plaquettes. Le lendemain de la première séance de 200 r, celui-ci passe de 285.000 à 390.000 et après la quatrième séance, soit 800 r, à 470.000. Les règles sont redevenues normales et les hémorragies rectales ont disparu.

TECHNIQUE ET EFFETS DE LA RADIOTHERAPIE SPLENIQUE

A. Technique.

Pour tous les malades dont nous rapportons les observations, la radiothérapie a été appliquée suivant le schéma le plus classique: tension de 200 kv, filtres de 1 millimètre de cuivre et de 2 millimètres d'aluminium, distance anticathode-peau 40 centimètres, large zone d'irradiation antérieure et postérieure, utilisation d'un localisateur de base de 25 centimètres.

Pour un adulte, la dose minima administrée dans une première série est de 1500 r, par applications hebdomadaires de 250 r, alternativement sur les champs spléniques antérieur et postérieur. Cette dose peut être portée à 3000 r pour un cas grave.

Le traitement ultérieur, s'il est jugé nécessaire, ne devra être repris qu'après un repos minimum de 3 à 4 semaines.

La clinique et le laboratoire interviendront pour régler et la reprise et la dose de rayons X. La deuxième série est rarement inférieure à 750 r.

Le traitement est poursuivi jusqu'à la disparition de toutes les manifestations cliniques et jusqu'à ce que tous les tests de laboratoire soient redevenus normaux.

La radiothérapie splénique ne doit donc pas être envisagée comme un acte unique, mais bien comme une série d'attaques successives avec contrôle pour chaque série du bénéfice acquis.

Ainsi appliquée, elle a donné d'excellents résultats dans tous les cas d'hémogénie que nous rapportons ici. Est-il possible d'expliquer les échecs relatés par différents auteurs.

Il semble, en effet, que d'une façon générale, les doses de rayon X utilisées soient beaucoup trop faibles. Par exemple, dans un cas de Wintrobe, le patient a reçu une dose qui doit être de l'ordre de grandeur de 200 à 250 r, donc notablement insuffisante, surtout si le sujet est peu sensible.

HOLTEN donne dans un cas 3.150 r, mais cette dose est répartie sur trois années; il y a peut-être là une cause d'échec. Un autre patient, âgé de 73 ans reçoit en un an une dose de 5.500 r sans résultat et il meurt d'hémorragie cérébrale. Mais on peut se demander, étant donné l'âge du sujet et l'absence d'autopsie s'il s'agit effectivement d'un cas de thrombocytopénie essentielle.

Des échecs tels que ceux de JONES, TOCANTINS et SMITH sont également très explicables puisque la dose

administrée est de 200 r, dose manifestement trop faible.

Il semble que, pour donner de bons résultats dans l'hémogénie, les rayons X doivent être appliqués à doses suffisamment élevées et dans un laps de temps qui ne soit pas trop allongé.

D'autre part, il n'est pas fait mention, dans les travaux que nous avons lus, de la sensibilité individuelle vis-à-vis des rayons X. Celle-ci est, en effet, très variable et il est impossible de prévoir d'une part, la dose totale qui sera nécessaire, d'autre part la rapidité avec laquelle le résultat sera obtenu.

Pour Mlle Bert... (Obs. V), il faut 3.750 r pour arrêter des hémorragies utérines de moyenne intensité. Pour Mme M... (Obs. VI), il ne faut pas moins de 2.000 r pour arrêter une simple gingivorragie.

A l'opposé, après 250 r, Mme J. B. (Obs. III) voit disparaître des épistaxis se répétant depuis 12 ans; Mme X... (Obs. I), après deux séances de rayons X en 3 jours, voit son temps de saignement passer de 4 minutes $1/2$ à 1 minute. Mlle P. Ca... (Obs. VII) après 500 r est redevenue cliniquement normale, le temps de saignement est passé de 8 minutes à 2 minutes $1/2$.

RAVINA a eu affaire à des sujets assez sensibles, puisqu'il a pu obtenir de bons résultats avec 250 r. Toutefois un de ses malades, hémogénique très amélioré par 500 r (le temps de saignement passe de 44 à 22 minutes), con-

serve néanmoins un temps de saignement très allongé, mais pour deux autres malades, il emploie des doses d'emblée plus fortes: 750 et 1.400 r.

Il existe donc des individus très sensibles, pour lesquels des doses minimales donneront rapidement le résultat désiré, et à l'opposé d'autres sont beaucoup plus résistants et auront besoin de doses beaucoup plus élevées.

Un troisième point semble avoir une grosse importance: les premières expériences de RAVINA, puis plus tard celles de TORRIOLI et de ses collaborateurs paraissent bien montrer que, non seulement la rate mais tout le système réticulo-endothélial serait intéressé dans l'hémogénie. Il est donc logique dans les cas résistants, de ne pas limiter l'irradiation à la rate et d'essayer, comme RAVINA l'a fait, l'irradiation systématique des régions ganglionnaires (aisselle, triangle de Scarpa, épiploon, etc.).

Enfin, signalons que la radiothérapie peut parfois provoquer une véritable réactivation. C'est ainsi, par exemple, que Mme J. B... (Obs. III) qui n'avait jamais présenté d'ecchymoses pendant 12 années de manifestations hémogéniques (sous forme d'épistaxis) voit apparaître des « bleus » nombreux dès la première séance de rayons X, malgré le retour du temps de saignement à la normale. Les séances ultérieures mettent fin à cette poussée.

Mlle Bert... (Obs. V) voit son temps de saignement passer de 6 à 15 minutes. Chez Mme M... (Obs. VI), la

première séance provoque pendant 24 à 48 heures une exacerbation des saignements gingivaux.

De tels faits sont à bien connaître: les rayons X peuvent, au début du traitement, accroître certains symptômes, en faire apparaître d'autres cependant que les séances ultérieures donneront de bons résultats.

B. Action de la radiothérapie splénique sur les manifestations cliniques.

Nous en avons rapporté quelques exemples.

L'Obs. I est celle d'une grande hémogénique qui, du fait de l'évolution spontanée, était vouée à une mort certaine. Cette évolution avait été lentement progressive; les accidents hémorragiques étaient devenus très graves; l'anémie, importante, atteignait 1.500.000 globules rouges après 7 transfusions de 2.100 cm³ au total. Elle représentait l'indication classique de la splénectomie. La prudence du chirurgien déconseillant l'intervention permit de tenter l'emploi des rayons X et d'obtenir une guérison qui se maintient depuis 6 ans.

L'Obs. II est un exemple d'atteinte familiale, la patiente représentait le quatrième cas. Chez elle la radiothérapie permit de pratiquer une intervention chirurgicale sans le moindre accident hémorragique.

L'Obs. III est un exemple d'hémogénie dont le début remonte à la puberté. Pendant 12 ans, la patiente saigne

du nez ; immédiatement après le début du traitement, les troubles disparaissent pour ne plus réapparaître. La guérison actuelle se maintient depuis 4 ans.

L'Obs. IV est celle d'un purpura chronique évoluant par poussées successives et pour laquelle la radiothérapie ramena le temps de saignement à la normale en même temps que la disparition des manifestations cliniques.

Mlle Bert... (Obs. V) et Mme P. Ca... (Obs. VII) ont depuis leur puberté des règles constamment hémorragiques et prolongées ; ces manifestations sont particulièrement tenaces pour la première de ces deux malades. Tout redevient normal après radiothérapie ; notons que pour Mlle Bert..., des doses importantes (3.750 r) furent nécessaires.

Donc, correctement appliquée, la radiothérapie fait disparaître les manifestations cliniques de l'hémogénie. Ces faits ont déjà été signalés par STEPHAN, PAGNIEZ et RAVINA, METTIER, STONE et PURVIANCE. RUDISILL (1936), CAFFIER, HIFFE et KOCHMANN (1932) (cités par VAUGHAM).

C. Action de la radiothérapie sur le temps de saignement.

Les rayons X ont constamment réduit le temps de saignement chez tous les malades dont nous rapportons les observations.

Le temps nécessaire à l'obtention de ce résultat est d'ail-

leurs variable et nécessite suivant les sujets un temps plus ou moins long et des doses plus ou moins fortes.

Dans l'Obs. III, le temps de saignement passe de 5 à 1 minute $1/2$ après 750 r; dans l'Obs. IV, de 17 à 2 minutes $1/2$ après 1.500 r; dans l'Obs. V, de 15 à 3 minutes après 3.750 r; dans l'Obs. VII de 8 à 1 minute $1/2$ après 1.500 r; dans l'Obs. VIII de 5 à 2 minutes $1/2$ après 600 r; dans l'Obs. IX de plus de 15 minutes à 1 minute $1/2$ après 1.000 r.

D. Action sur le temps de coagulation.

Dans certains cas d'hémogénie, à côté de l'allongement du temps de saignement on observe également l'allongement du temps de coagulation. Cela peut se rencontrer dans des formes bénignes mais avec plus de fréquence dans les cas graves.

Le cas de Mme Bert... (Obs. V) en est un exemple typique. Initialement, le temps de coagulation est de 26 minutes par le procédé du tube à hémolyse (normale 6-8 minutes). Il s'abaissera par étapes au cours du traitement pour atteindre 7 minutes.

Mme X... (Obs. I), après deux séries d'irradiations spléniques de 3.500 r au total a encore un temps de coagulation de 16 minutes. Une nouvelle série d'irradiations portant la dose totale à 4.500 r ramène le temps de coagulation à la normale.

Mme Ca... (Obs. VII), après 1.500 r voit son temps de coagulation passer de 18 à 6 minutes.

E. Action sur les plaquettes sanguines.

Cette action est déjà bien connue. Le traitement radiothérapique amène une réascension brutale et rapide du nombre des plaquettes sanguines.

METTIER, STONE et PURVIANCE, avec des doses de 1.500 r en moyenne, observent des réascensions rapides et fortes qui atteignent jusqu'à 500.000 par mm³.

Mme M... (Obs. VI) passe de 62.000 à 371.000 en fin de traitement et après chaque séance le taux des plaquettes s'élève à 140.000, 158.000, 278.000, 312.000, 371.000.

Dès le lendemain de la première séance, Mme J. Ni... (Obs. X) passe de 285.000 à 390.000.

Ce phénomène paraît assez général et constant, en faisant toutefois une réserve pour certains faits de réactivation, ainsi que nous l'avons fait observer plus haut.

F. Action sur le taux des globules rouges.

L'anémie est fréquente chez les hémogéniques et le traitement classique fer à haute dose plus hépatothérapie arrive difficilement à maintenir le taux globulaire à la normale chez ces malades fatigués et anémiques. Il semble qu'il y ait pour les globules rouges ce qu'il doit y avoir

pour les plaquettes, c'est-à-dire une inhibition de la production ou une destruction exagérée (la rate peut encore intervenir pour fragiliser les globules rouges; la splénectomie augmente la résistance globulaire vis-à-vis de l'hémolyse (GORDON, KLEINBERG, PONDER).

Les observations que nous rapportons montrent qu'à côté de son action sur l'hémogénie proprement dite, la radiothérapie favorise ou même provoque la rétrogradation de l'état anémique.

Mme J. B... (Obs. III) passe de 3.100.000 à 4 millions 600.000 et s'y maintient sans traitement antianémique associé.

Mlle Bert... (Obs. IV) passe de 3.400.000 à 4 millions 400.000.

ETUDE COMPAREE DES RESULTATS DE LA RADIOTHERAPIE SPLENIQUE ET DES AUTRES TRAITEMENTS DE L'HEMOGENIE

Dans l'ensemble, les résultats obtenus par la radiothérapie splénique nous apparaissent comme très satisfaisants et très réguliers. Il faudrait évidemment pour porter un jugement définitif avoir traité un plus grand nombre de patients et surtout un plus grand nombre de cas graves où l'efficacité des rayons X pourrait encore mieux s'établir.

L'étude des résultats obtenus par les autres thérapeutiques de l'hémogénie essentielle, splénectomie d'une part, traitements médicaux d'autre part, nous paraît indispensable pour juger également de la valeur du traitement radiothérapique.

I. Le traitement chirurgical de l'hémogénie: la splénectomie.

Réalisée pour la première fois en 1916 par KAZNELSON, la splénectomie pour hémogénie est une intervention grave.

La mortalité opératoire fut énorme dans la première phase chirurgicale: O. WHIPPLE en 1926 opérant 8 cas de purpura fulminans a 7 morts post-opératoires et SPENCE en 1918, 10 morts sur 12 opérés pour le même syndrome clinique. .

Actuellement, grâce à une étude plus poussée du malade, à sa meilleure préparation et à des soins post-opératoires corrects, le pourcentage des morts post-opératoires s'est considérablement abaissé. WINTROBE, HANRAHAN et THOMAS (1937) rapportent des documents concernant 97 splénectomies:

19 ont été pratiquées par WINTROBE et ses collaborateurs.

62 par GIFFIN (Mayo Clinic).

6 par MC LEAN et ses collaborateurs (Babies Hosp. New-York).

10 par BROWN et ELLIOTT (Presbyterian Hosp. New-York).

Ils constatent que les résultats sont devenus infiniment meilleurs, et si ELIASON avait eu initialement 34 % de morts, un chirurgien bien entraîné et très bien secondé médicalement peut tabler sur une mortalité de 13 à 14 % pour des patients opérés en phase aiguë, et de 6 à 7 % pour les cas chroniques. La statistique d'ELIASON passe de 34 à 13,6 % (pour les cas aigus).

En ce qui concerne les cas chroniques, si en 1926 sur

81 cas, WHIPPLE avait 16 % de morts, en 1929 QUÉNU sur 122 cas relève 16 % et en 1932 ELIASON sur 113 cas opérés en 4 ans ne relève plus que 7 % de morts; c'est le chiffre auquel arrive GIFFIN et PEMBERTON (Mayo Clinic). VAUGHAM groupe les 303 opérés de divers chirurgiens: 11 % meurent, 217 sont guéris et 41 sont seulement améliorés.

Retenons donc que la splénectomie pratiquée en phase chronique compte sur une mortalité encore très appréciable et que celle-ci devient énorme quand le patient est opéré en phase aiguë.

Les résultats de la splénectomie justifient-ils le risque opératoire?

Il est incontestable que la splénectomie possède à son actif des guérisons durables et définitives et qu'il est impressionnant d'assister à la transformation quasi-miraculeuse de certains malades.

Malheureusement il n'est pas rare d'observer des manifestations dramatiques immédiatement après la splénectomie. C'est ainsi que GIFFIN cite un cas où onze transfusions furent nécessaires pendant la convalescence et trois autres cas où des saignements considérables se produisent dans la plaie opératoire; cet auteur signale également diverses infections post-opératoires.

Une fois la phase dangereuse franchie, les résultats éloignés de la splénectomie sont variables. D'après les don-

nées des différents auteurs américains, soigneusement groupées, on peut tirer les faits suivants :

a) *Cliniquement*, si un pourcentage élevé d'opérés sont guéris en ce sens qu'ils ne présentent plus d'accidents hémorragiques, un assez grand nombre ne sont qu'améliorés et continuent à présenter diverses manifestations cliniques et enfin une proportion relativement importante de patients meurent soit d'accidents infectieux, soit d'accidents hémorragiques même très tardifs. WINTROBE et ses collaborateurs rapportent 8 morts tardives sur 73 patients opérés, revus sur une série de 97 splénectomies (il y avait eu 7 morts précoces).

Ces mêmes auteurs rapportent des faits de WHIPPLE (trois hémorragies intra-crâniennes après splénectomie), de MC LEAN, de BROWN et ELLIOTT (accidents identiques), de GIFFIN (une mort 5 ans après splénectomie par hémorragies vaginales à la puberté).

Mais en général, il ressort des statistiques que les patients qui ne meurent pas, soit immédiatement, soit tardivement présentent une proportion plus grande de guérisons, plus durables et de meilleure qualité que les patients traités médicalement. L'incertitude où l'on est de l'avenir des sujets traités médicalement pour les formes graves d'évolution chronique et l'incontestable amélioration des sujets opérés sont des arguments importants en faveur de la chirurgie.

b) *Au point de vue du laboratoire*: la persistance post-opératoire des signes de thrombopénie montre que le retour à la normale est loin d'être la règle. SPENCE rapporte 12 cas de splénectomie où le taux des plaquettes est compris entre 12.000 et 120.000. WINTROBE, sur 12 cas, observe 3 fois un taux de plaquettes bas (deux de ces sujets présentaient des saignements); sept patients ont des taux inférieurs à la normale; il note toutefois que si un d'entre eux était subnormal 9 mois après l'opération, 6 ans plus tard tout était devenu normal. Ces faits de retour très lent vers la normale sont également signalés par GRÉGOIRE. Chez 6 patients sur 12, le temps de saignement était supérieur à la normale, atteignant 10 minutes dans un cas, 3 ans après l'intervention, et 5 fois sur 9, le signe du lacet est demeuré positif.

WINTROBE signale que ses données sont en accord avec celles d'ANSCHUTZ (1928) concernant 50 cas de splénectomie et celles de BRILL et N. ROSENTHAL (1923); ils constatent très souvent l'absence de réascension des plaquettes.

Retenons donc ce fait que même chez les opérés qui vont bien, il n'y a pas constamment un retour à la normale du point de vue biologique.

Les données précédentes montrent que la splénectomie dangereuse en phase chronique, l'est encore beaucoup plus en phase aiguë, mais que si la guérison survient, elle est

d'une qualité supérieure à celle que donne le traitement médical.

Certains auteurs ont comparé sur des lots de patients aussi semblables que possible les effets du traitement médical et du traitement chirurgical. De la statistique de N. ROSENTHAL (1939) portant sur 153 patients, il ressort qu'en phase aiguë, avec le traitement médical, il n'y a que 16 % de décès alors que la splénectomie provoque 42 % ; en phase chronique, le traitement médical comporte 8 % de décès et la splénectomie 22 %.

WINTROBE et ses collaborateurs comparant les résultats de 97 splénectomies et du traitement médical appliqué à 76 patients concluent que si la guérison prolongée survient plutôt après splénectomie, on ne doit pas oublier que cette opération comporte dans leur statistique 20,8 % de morts, alors que la série des patients non opérés correspondante n'en a que 3,7 %.

Enfin, ces mêmes auteurs, toujours dans un esprit de prudence, signalent qu'ayant eu des récurrences après des périodes de calme complet de 8 et 14 ans, il ne faut jamais se hâter de conclure.

Les statistiques de BROWN et ELLIOTT sont du même type et ces auteurs concluent que la splénectomie pratiquée sur des cas bien sélectionnés, bien préparés par des techniciens entraînés, est une opération très efficace et que la comparaison des opérés et des non-opérés justifie le risque inhérent à l'intervention.

VAUGHAM conclut que ceux qui « ne meurent pas ont une chance raisonnable de guérison permanente », et enfin WINTROBE et ses collaborateurs, résumant leur travail, disent que « selon eux il n'y a aucune preuve adéquate pour considérer la splénectomie comme un traitement spécifique du purpura hémorragique... Il y a un risque opératoire et des récives peuvent se produire ». Ils pensent néanmoins que la splénectomie est la méthode thérapeutique la plus efficace de toutes celles qui sont proposées.

L. MAYER est moins optimiste et s'exprime ainsi : « Malheureusement, la splénectomie peut n'avoir qu'une action passagère. Après quelques mois, parfois même après quelques années, le nombre des plaquettes peut diminuer à nouveau, des récives peuvent survenir sans qu'on ne puisse plus rien faire pour arrêter l'évolution fatale ».

II. Les traitements médicaux.

Ils sont nombreux, mais aucun d'entre eux n'a permis d'obtenir un résultat durable.

A) *L'acide ascorbique*. — Les premiers essais parurent assez heureux et les observations telles que celles de BOGER et SCHRODER (1934) (guérison rapide d'une poussée hémorragique aiguë grave par thrombopénie essentielle à l'aide d'injections intra-veineuses d'acide ascorbique) permettaient d'espérer de ce procédé des résultats excellents.

Malheureusement, pour quelques essais heureux, il y eut un nombre considérable d'échecs (VAUGHAM, ROSENTHAL, etc.), en particulier pour des formes chroniques. ENGELKES, VOGT, LORENZ, cités par ROSENTHAL signalent de bons résultats dans les formes aiguës.

Dans l'Obs. I, il y a eu, au cours d'une poussée aiguë, un échec complet de l'acide ascorbique, malgré des injections intra-veineuses quotidiennes de 3 à 500 mg.

B) *La vitamine P.* — Les travaux de SCENT-GYORGYI et de ses collaborateurs ont amené à mettre en évidence l'action d'une nouvelle vitamine P qui serait sans action sur les purpuras hémorragiques, mais qui serait capable de guérir les purpuras vasculaires.

T. JERSILD (1938), après échec de la vitamine C obtint à l'aide d'injections intra-veineuses quotidiennes de 50 mg de vitamine P la rétrocession de tous les signes cliniques, mais il en signale la réapparition lors de la suspension du traitement.

C) *Le venin de serpent.* — D'après le récent travail de PECK et ROSENTHAL, le venin de serpent est sans action sur le relèvement du taux des plaquettes sanguines; il peut toutefois avoir dans les cas chroniques une action palliative.

D) *L'hépatothérapie.* — Ce procédé de traitement ne donne pas de bons résultats à distance. C'est toutefois un

adjuvant extrêmement utile lors des poussées de purpura thrombopénique.

E) *L'hémathérapie.* — Les injections de petites quantités de sang sous la peau (2 à 20 cm³) donnent de bons résultats et ont une action heureuse mais temporaire sur le temps de saignement.

F) *Les transfusions sanguines.* — Ce procédé de traitement ne donne pas de guérison, mais judicieusement appliqué et surtout associé à l'hémathérapie, il donne des résultats extrêmement intéressants au cours des poussées aiguës de l'hémogénie.

G) *Les injections d'extraits de plaquettes sanguines.* — Associées à l'hémathérapie, elles permettent, tout au moins pour un temps assez court, de ramener le temps de saignement à la normale.

H) *L'extrait parathyroïdien.* — Récemment LOWENBURG et GINSBURG ont publié les bons résultats qu'ils ont obtenus en injectant de l'extrait parathyroïdien à deux enfants. Ils ont utilisé des doses considérables, provoquant l'apparition de signes d'hyperparathyroïdie. Ces résultats n'auraient pas été confirmés par MATHEWSON et CAMERON (cités par ROSENTHAL).

INDICATIONS DE LA RADIOTHERAPIE SPLENIQUE

La radiothérapie splénique nous paraît indiquée dans toutes les formes cliniques de la thrombocytopénie essentielle.

Dans les formes aiguës graves, la question paraît facile à résoudre. En effet, chirurgiens et médecins sont d'accord pour reconnaître que la splénectomie est à rejeter comme étant incapable d'arrêter le processus évolutif et parce qu'elle comporte dans ces cas une effroyable mortalité. Il n'y a donc pas de raison pour ne pas essayer les rayons X, quitte à atteindre une dose très forte.

Dans les formes légères, les formes chroniques d'intensité moyenne, devant le risque opératoire, devant les échecs possibles de ce procédé, il n'est pas un médecin qui recommande la splénectomie; ici aussi on aura recours à la radiothérapie.

Dans les formes graves qui constituent pour certains l'indication type de la splénectomie, nous pensons que l'on a le devoir de toujours essayer la radiothérapie qui constitue un traitement qui, s'il est susceptible d'échecs, est en

tout cas sûrement et totalement inoffensif, ne comportant aucune mortalité, ne faisant courir au malade le moindre risque et permettant, en cas de non réussite, de recommencer de nouvelles séances de traitement. Il sera toujours temps de discuter l'opportunité de l'intervention, puisque de toute façon, ce sont les malades qui ne doivent pas être opérés en phase aiguë, en période de poussée évolutive.

Tous les hémogéniques pourront donc bénéficier de ce traitement et nous pouvons dire que les Rayons X peuvent réaliser un moyen prophylactique pour les formes graves (sauf bien entendu les formes graves d'emblée, formes d'ailleurs très rares). Toute hémogénie débutante sera soumise d'emblée au traitement radiothérapique jusqu'à ce que les caractéristiques cliniques et biologiques soient redevenues normales et le demeurent. C'est dire l'importance capitale d'une surveillance périodique qui doit permettre d'éviter toutes les rechutes, de les prévoir par une diminution des plaquettes, un signe du lacet positif et d'y apporter remède avant l'éclosion d'hémorragies importantes.

Ce traitement systématique des formes légères, dont la fréquence est si grande, pourra constituer un des temps de préparation de l'hémogénique à une intervention chirurgicale.

CONCLUSIONS

Le caractère temporaire des améliorations apportées par les divers traitements médicaux, la mortalité encore assez élevée dans les splénectomies pratiquées dans les meilleures conditions sur des formes chroniques nous poussent à envisager la radiothérapie splénique comme le traitement de base de l'hémogénie essentielle.

C'est un traitement inoffensif, beaucoup plus actif que bien des travaux ne le font croire. Appliqué à doses suffisamment élevées et dans un laps de temps qui ne soit pas trop allongé, il doit être poursuivi jusqu'à la disparition complète de toutes les manifestations cliniques et jusqu'au retour à la normale de tous les tests biologiques.

Toutes les formes cliniques doivent en bénéficier, mais plus particulièrement les formes bénignes, plus fréquentes, où les rayons X, appliqués dès l'apparition des premiers symptômes de l'affection, peuvent réaliser une thérapeutique prophylactique des formes graves. La surveillance périodique du malade, tant clinique que biologique, permettra d'éviter les rechutes, de les prévoir par une anoma-

lie d'un des tests de laboratoire et d'y remédier avant l'apparition d'hémorragies importantes.

Dans l'ensemble, les résultats cliniques immédiats que nous avons rapportés ont été satisfaisants et parfaitement stables, depuis 6 ans pour le cas le plus grave. Il est bien évident que nous n'avons pas le droit de parler de résultats définitifs, puisque des récives à longue distance sont toujours possibles, comme d'ailleurs après les plénectomies.

Il est à souhaiter que cette thérapeutique radiothérapique, appliquée à bon escient, sur des patients bien étudiés et correctement suivis, au double point de vue clinique et biologique, à longue distance, par des radiologues entraînés, prenne une grande extension, que de nombreux cas et des formes graves en particulier, soient traités et longtemps suivis pour qu'un jugement définitif puisse être porté sur la valeur de ce procédé.

Vu:
Le Doyen,
BAUDOUIN

Vu:
Le Président de Thèse,
LOEPER

Vu et permis d'imprimer:
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. GIDEL

BIBLIOGRAPHIE

- ANDRUS (W.-D.) & HOLMAN (C.-W). — Splenectomy in various blood disorders. — *Annals of Surgery*, Philadelphia, 109, janvier 1939.
- ARMENTENS, BENTSATH, BÉRES, RUZNIAC & SCENT-GYORGYI. — L'influence des flavones sur la perméabilité des veines capillaires. La vitamine P. — *Orvosi Hetilap*, t. 80, n° 40, 3 octobre 1936.
- BOGER & SCHRODER. — Arrêt des hémorragies au cours des diathèses hémorragiques et de l'hémophilie par la vitamine C. — *Münchener medizinische wochenschrift*, n° 35, 31 août 1934.
- BROWN & ELLIOTT. — The results of splenectomy in thrombocytopenic purpura. — *Journal of American Medical Association*, vol. 107, n° 22, 28 novembre 1936.
- CAFFIER (P.). — L'irradiation de la rate dans les hémorragies gynécologiques. — *Zentralblatt für Gynäkologie*, 61, n° 32, 7 août 1937.
- CHEVALLIER (P.). — L'hémogénie et les syndromes hémogéniques. — *Pratique Médicale Française*, n° 2, février 1936.
- GORDON (A.-S.), KLEINBERG (W.) & PONDER (E.). — Decreased red cell fragility after splenectomy. — *Am. Journal of Physiology*, Baltimore, 120, sept. 1937, p. 150.
- GRÉGOIRE (R.). — Les résultats du traitement chirurgical dans l'hémogénie. — *Nutrition*, tome III, N° 6, 1933.

- GWENDOLINE SMITH. — Splenectomy for thrombocytopenic purpura. — *British Med. Journal*, 1, janv. 1936.
- HOLTEN (C.). — Hemorrhagic diatheses — *Ugeskrift for Læger*. Copenhagen, 99, 11 mars 1937.
- HOLTEN (C.). — Observations on idiopathic thrombocytopenic purpura. — *Acta Med. Scandinavica*, Suppl. XC.
- JAFFE (R.-H.). — The bone marrow. — *Journ. of Am. Med. Ass.*, vol. 107, N° 2, 11 juillet 1936, p. 124.
- JERSILD (T.). — Vitamine P in Schonlein-Henoch purpura. — *Lancet*. London, 1, juin 1938.
- JONES, TOCANTINS & SMITH. — Splenic irradiation in treatment of purpura hemorrhagica. — *Annals of Medicine*. Lancaster, 11, janvier 1938.
- KOSTITCH (A.). — Quelques acquisitions expérimentales nouvelles concernant le rôle de la rate. — *La Presse Médicale*, N° 34, 27 avril 1938.
- LÉVY (Max) & GALLY (L.). — Le traitement de l'hémogénie essentielle par la radiothérapie splénique. — Société de gastro-entérologie de Paris, séance du 10 juillet 1939.
- LÉVY (Max) & GALLY (L.). — Etat actuel du traitement de l'hémogénie. La valeur du traitement radiothérapique. — *Presse Médicale*, N° 77, 18 oct. 1939.
- LIMAZZI (L.-R.) & SCHLEICHER (E.-M.). — The reaction of peripheral blood and bone marrow in chronic hemorrhage and in essential thrombopenic purpura. — *Journal of Am. Med. Ass.*, vol. 114, N° 1, 1940.
- LOWENBURG (H.) & GINSBURG (Th.-M.). — Induced hypercalcemia. Its possible therapeutic relation to thrombocytopenic purpura. — *Journ. of Am. Med. Ass.*, vol. 106, n° 21, p. 1779.
- MAYER (L.). — Indications et résultats de la splénectomie dans les maladies du sang. — *Bruxelles Médical*, An. 108, N° 40, 7 août 1938.

- METTIER (S.-R.), STONE (R.-S.) & PURVIANCE (K.). — Effet de l'irradiation par les rayons X sur la production des plaquettes sanguines chez les malades atteints de purpura hémorragique essentiel thrombocytopénique. — *American Journ. of Med. Sciences*, t. 191, N° 6, juin 1936.
- PAGNIEZ (Ph.), RAVINA (A.) & SOLOMON (I.). — Influence de la radiothérapie de la rate sur le temps de coagulation du sang. — C. R. de la Soc. de Biologie, 1^{er} juillet 1922, p. 349.
- PECK (S.-M.), ROSENTHAL (N.) & ERF (L.-A.). — The value of the prognostic venom reaction in thrombocytopenic purpura. — *Journ. of Am. Med. Ass.*, vol. 106, N° 21, p. 1783.
- RAVINA (A.). — L'action des rayons X sur la coagulation sanguine. Etude expérimentale et clinique. — Thèse de Médecine, Paris 1924.
- ROSENTHAL (N.). — The course and treatment of thrombocytopenic purpura. — *Journ. of Am. Med. Ass.*, vol. 112, N° 2, 14 janv. 1939, p. 101.
- SCHARFF (I.). — Forme thromboplastique du purpura. — *Medizin. Klinik*, t. 34, N° 3, 21 janv. 1938.
- TORRIOLI & PUDDU. — Recent studies on the pathogenesis of Werlhof's disease. — *Journ. of Am. Med. Ass.*, vol. 111, N° 16, 1938.
- TORRIOLI & PUSIC. — Aziona piastrinopenica elettiva di dosi massive di estratto splenico. — *Boll. soc. ital. biol. sper* 9, août 1934, p. 662.
- TROLAND (C.-E.) & LEE (F.-C.). — Platelet. Reducing substance in spleen of thrombocytopenic purpura. — *John's Hopkins Hosp. Bull. Baltimore* 62, janv. 1938, p. 85.
- TZANCK (A.) & DREYFUSS (A.). — Essai de classification des anémies. — *Le Sang*, t. 11, N° 8, 1937.

- UNTO UOTILA. — On hemorrhagic thrombocythemia. — *Acta Med. Scand.*, vol. 95, fasc. II, IV, 1938.
- VAUGHAM (J.-M.). — Treatment of thrombocytopenic purpura. — *British Med. Journ.* 1937, vol. 2, p. 842.
- VAUGHAM (S.-L.) & WRIGHT (T.). — Purpura hemorrhagica with special reference to permanence of remission following splenectomy. — *J. of Am. Med. Ass.*, vol. 112, N° 21, 27 mai 1939.
- WEIL (P.-E.) & ISCH-WALL (P.). — Les hémorragies utérines sans lésions utérines (Syndromes hémogéniques). — *Le Sang*, t. 9, N° 7, juillet 1935.
- WEIL (P.-E.). — Traitement de l'hémogénie. — *Nutrition*, tome III, N° 6, 1933.
- WHIPPLE (A.-O.). — *Journal of Am. Med. Assoc.*, vol. 107, N° 22, nov. 1936.
- WINTROBE, HANRAHAN & THOMAS. — Purpura hemorrhagica. — *Journ. of Am. Med. Assoc.*, vol. 109, 9 oct. 1937, p. 1170.
-

